

APNOEN BEI FRÜHGEBORENEN

WALTER - GEORGE KIERER

1986

Aus der Haunerschen Kinderklinik der Universität München

Vorstand: Prof.Dr.med. H.B.Hadorn

APNOEN BEI FRÜHGEBORENEN

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Walter-George Kierer

aus

München

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr. K.Riegel

Mitberichterstatter: Prof.Dr. H.B.Hadorn

Dekan: Prof.Dr. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 06.11.86

Abkürzungsverzeichnis

1. Abkürzung und Transkription	1
2.1. Abkürzungsregeln	1
2.2. Abkürzungen	14
3. Abkürzungen	21
3.1. Abkürzungen	21
3.2. Abkürzungen	22
4. Abkürzungen	23
4.1. Abkürzungen	23
4.2. Abkürzungen	24
5. Abkürzungen	25
5.1. Abkürzungen	25
5.2. Abkürzungen	26
6. Abkürzungen	27
6.1. Abkürzungen	27
6.2. Abkürzungen	28
7. Abkürzungen	29
7.1. Abkürzungen	29
7.2. Abkürzungen	30
8. Abkürzungen	31
8.1. Abkürzungen	31
8.2. Abkürzungen	32
9. Abkürzungen	33
9.1. Abkürzungen	33
9.2. Abkürzungen	34
10. Abkürzungen	35
10.1. Abkürzungen	35
10.2. Abkürzungen	36
11. Abkürzungen	37
11.1. Abkürzungen	37
11.2. Abkürzungen	38
12. Abkürzungen	39
12.1. Abkürzungen	39
12.2. Abkürzungen	40
13. Abkürzungen	41
13.1. Abkürzungen	41
13.2. Abkürzungen	42
14. Abkürzungen	43
14.1. Abkürzungen	43
14.2. Abkürzungen	44
15. Abkürzungen	45
15.1. Abkürzungen	45
15.2. Abkürzungen	46
16. Abkürzungen	47
16.1. Abkürzungen	47
16.2. Abkürzungen	48
17. Abkürzungen	49
17.1. Abkürzungen	49
17.2. Abkürzungen	50
18. Abkürzungen	51
18.1. Abkürzungen	51
18.2. Abkürzungen	52
19. Abkürzungen	53
19.1. Abkürzungen	53
19.2. Abkürzungen	54
20. Abkürzungen	55
20.1. Abkürzungen	55
20.2. Abkürzungen	56
21. Abkürzungen	57
21.1. Abkürzungen	57
21.2. Abkürzungen	58
22. Abkürzungen	59
22.1. Abkürzungen	59
22.2. Abkürzungen	60
23. Abkürzungen	61
23.1. Abkürzungen	61
23.2. Abkürzungen	62
24. Abkürzungen	63
24.1. Abkürzungen	63
24.2. Abkürzungen	64
25. Abkürzungen	65
25.1. Abkürzungen	65
25.2. Abkürzungen	66
26. Abkürzungen	67
26.1. Abkürzungen	67
26.2. Abkürzungen	68
27. Abkürzungen	69
27.1. Abkürzungen	69
27.2. Abkürzungen	70
28. Abkürzungen	71
28.1. Abkürzungen	71
28.2. Abkürzungen	72
29. Abkürzungen	73
29.1. Abkürzungen	73
29.2. Abkürzungen	74
30. Abkürzungen	75
30.1. Abkürzungen	75
30.2. Abkürzungen	76
31. Abkürzungen	77
31.1. Abkürzungen	77
31.2. Abkürzungen	78
32. Abkürzungen	79
32.1. Abkürzungen	79
32.2. Abkürzungen	80
33. Abkürzungen	81
33.1. Abkürzungen	81
33.2. Abkürzungen	82
34. Abkürzungen	83
34.1. Abkürzungen	83
34.2. Abkürzungen	84
35. Abkürzungen	85
35.1. Abkürzungen	85
35.2. Abkürzungen	86
36. Abkürzungen	87
36.1. Abkürzungen	87
36.2. Abkürzungen	88
37. Abkürzungen	89
37.1. Abkürzungen	89
37.2. Abkürzungen	90
38. Abkürzungen	91
38.1. Abkürzungen	91
38.2. Abkürzungen	92
39. Abkürzungen	93
39.1. Abkürzungen	93
39.2. Abkürzungen	94
40. Abkürzungen	95
40.1. Abkürzungen	95
40.2. Abkürzungen	96
41. Abkürzungen	97
41.1. Abkürzungen	97
41.2. Abkürzungen	98
42. Abkürzungen	99
42.1. Abkürzungen	99
42.2. Abkürzungen	100
43. Abkürzungen	101
43.1. Abkürzungen	101
43.2. Abkürzungen	102
44. Abkürzungen	103
44.1. Abkürzungen	103
44.2. Abkürzungen	104
45. Abkürzungen	105
45.1. Abkürzungen	105
45.2. Abkürzungen	106
46. Abkürzungen	107
46.1. Abkürzungen	107
46.2. Abkürzungen	108
47. Abkürzungen	109
47.1. Abkürzungen	109
47.2. Abkürzungen	110
48. Abkürzungen	111
48.1. Abkürzungen	111
48.2. Abkürzungen	112
49. Abkürzungen	113
49.1. Abkürzungen	113
49.2. Abkürzungen	114
50. Abkürzungen	115
50.1. Abkürzungen	115
50.2. Abkürzungen	116
51. Abkürzungen	117
51.1. Abkürzungen	117
51.2. Abkürzungen	118
52. Abkürzungen	119
52.1. Abkürzungen	119
52.2. Abkürzungen	120
53. Abkürzungen	121
53.1. Abkürzungen	121
53.2. Abkürzungen	122
54. Abkürzungen	123
54.1. Abkürzungen	123
54.2. Abkürzungen	124
55. Abkürzungen	125
55.1. Abkürzungen	125
55.2. Abkürzungen	126
56. Abkürzungen	127
56.1. Abkürzungen	127
56.2. Abkürzungen	128
57. Abkürzungen	129
57.1. Abkürzungen	129
57.2. Abkürzungen	130
58. Abkürzungen	131
58.1. Abkürzungen	131
58.2. Abkürzungen	132
59. Abkürzungen	133
59.1. Abkürzungen	133
59.2. Abkürzungen	134
60. Abkürzungen	135
60.1. Abkürzungen	135
60.2. Abkürzungen	136
61. Abkürzungen	137
61.1. Abkürzungen	137
61.2. Abkürzungen	138
62. Abkürzungen	139
62.1. Abkürzungen	139
62.2. Abkürzungen	140
63. Abkürzungen	141
63.1. Abkürzungen	141
63.2. Abkürzungen	142
64. Abkürzungen	143
64.1. Abkürzungen	143
64.2. Abkürzungen	144
65. Abkürzungen	145
65.1. Abkürzungen	145
65.2. Abkürzungen	146
66. Abkürzungen	147
66.1. Abkürzungen	147
66.2. Abkürzungen	148
67. Abkürzungen	149
67.1. Abkürzungen	149
67.2. Abkürzungen	150
68. Abkürzungen	151
68.1. Abkürzungen	151
68.2. Abkürzungen	152
69. Abkürzungen	153
69.1. Abkürzungen	153
69.2. Abkürzungen	154
70. Abkürzungen	155
70.1. Abkürzungen	155
70.2. Abkürzungen	156
71. Abkürzungen	157
71.1. Abkürzungen	157
71.2. Abkürzungen	158
72. Abkürzungen	159
72.1. Abkürzungen	159
72.2. Abkürzungen	160
73. Abkürzungen	161
73.1. Abkürzungen	161
73.2. Abkürzungen	162
74. Abkürzungen	163
74.1. Abkürzungen	163
74.2. Abkürzungen	164
75. Abkürzungen	165
75.1. Abkürzungen	165
75.2. Abkürzungen	166
76. Abkürzungen	167
76.1. Abkürzungen	167
76.2. Abkürzungen	168
77. Abkürzungen	169
77.1. Abkürzungen	169
77.2. Abkürzungen	170
78. Abkürzungen	171
78.1. Abkürzungen	171
78.2. Abkürzungen	172
79. Abkürzungen	173
79.1. Abkürzungen	173
79.2. Abkürzungen	174
80. Abkürzungen	175
80.1. Abkürzungen	175
80.2. Abkürzungen	176
81. Abkürzungen	177
81.1. Abkürzungen	177
81.2. Abkürzungen	178
82. Abkürzungen	179
82.1. Abkürzungen	179
82.2. Abkürzungen	180
83. Abkürzungen	181
83.1. Abkürzungen	181
83.2. Abkürzungen	182
84. Abkürzungen	183
84.1. Abkürzungen	183
84.2. Abkürzungen	184
85. Abkürzungen	185
85.1. Abkürzungen	185
85.2. Abkürzungen	186
86. Abkürzungen	187
86.1. Abkürzungen	187
86.2. Abkürzungen	188
87. Abkürzungen	189
87.1. Abkürzungen	189
87.2. Abkürzungen	190
88. Abkürzungen	191
88.1. Abkürzungen	191
88.2. Abkürzungen	192
89. Abkürzungen	193
89.1. Abkürzungen	193
89.2. Abkürzungen	194
90. Abkürzungen	195
90.1. Abkürzungen	195
90.2. Abkürzungen	196
91. Abkürzungen	197
91.1. Abkürzungen	197
91.2. Abkürzungen	198
92. Abkürzungen	199
92.1. Abkürzungen	199
92.2. Abkürzungen	200
93. Abkürzungen	201
93.1. Abkürzungen	201
93.2. Abkürzungen	202
94. Abkürzungen	203
94.1. Abkürzungen	203
94.2. Abkürzungen	204
95. Abkürzungen	205
95.1. Abkürzungen	205
95.2. Abkürzungen	206
96. Abkürzungen	207
96.1. Abkürzungen	207
96.2. Abkürzungen	208
97. Abkürzungen	209
97.1. Abkürzungen	209
97.2. Abkürzungen	210
98. Abkürzungen	211
98.1. Abkürzungen	211
98.2. Abkürzungen	212
99. Abkürzungen	213
99.1. Abkürzungen	213
99.2. Abkürzungen	214
100. Abkürzungen	215
100.1. Abkürzungen	215
100.2. Abkürzungen	216

Gewidmet
meinem Sohn

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Fragestellung	5
2.1 Pathophysiologie	6
2 Definitionen	12
3 Behandlungsmethoden	15
3.1 Medikamente	15
3.2 Sensorische Stimulation	19
3. Eigene Untersuchungen	23
3.1 Patienten	23
2 Definitionen	25
3 Häufigkeiten	27
4 Bradykardien bei akustischer Stimulation	28
4. Zusammenfassung	39
5. Literatur	41
6. Lebenslauf	49
Abkürzungen	50

1. Einleitung und Fragestellung

Eine Besonderheit Frühgeborener, die nach Überwindung der ersten Anpassungsphase den Klinikaufenthalt wesentlich bestimmt, sind "apnoische Attacken", "Apnoe-Anfälle", die mit Tonusverlust, Hypoxämie und Hypoxie sowie Bradykardie einhergehen. Solche Anfälle haben seit der Einführung der elektronischen Überwachung vitaler Funktionen - Atmung, Herzfrequenz, transkutan gemessenem O₂-Partialdruck - ihren Schrecken verloren. Sie sind mehr oder weniger lästige Begleiterscheinungen eines mehr oder weniger langen Klinikaufenthaltes bis etwa der eigentliche Geburtstermin erreicht ist. Lästig deshalb, weil die Alarme registriert werden müssen, um eine gegebenenfalls notwendige "Animation" nicht zu verpassen. Ich hatte die Aufgabe, die Alarme von Kindern, die vor Erreichen der 33. Woche geboren wurden bzw. weniger als 1500 g wogen, aufzuzeichnen, nach individuellen Besonderheiten, vielleicht besonderen Belastungen zu suchen und den Stellenwert sensorischer Stimulation zu analysieren. Bevor ich mich mit den eigenen Erhebungen befasse, gilt es, die Pathophysiologie darzustellen und einschlägige Beobachtungen aus der Literatur zu referieren.

2.1 Pathophysiologie

Als Ursache kommen verschiedene zentrale und periphere Faktoren in Betracht. Als zentrale Ursache wird die Unreife des Atemzentrums mit der noch unzureichenden synaptischen Verknüpfung seiner Neuronenverbände diskutiert. Die Apnoen treten vorzugsweise im Verlauf periodischen Atmens während des "aktiven Schlafes" auf, wenn inhibitorische Einflüsse auf die sensiblen Eingänge und die motorischen Ausgänge der medullären Zentren einwirken (11,20,21). Periodisches Atmen und Apnoe haben wahrscheinlich eine gemeinsame pathophysiologische Wurzel. Die Apnoe ist wahrscheinlich nur eine Stufe weiter in der Grundstörung welche periodisches Atmen induziert. Bei unreifen Neugeborenen ist die Myelinisierung der Nervenfasern noch spärlich ausgebildet. Der Mangel an Myelin beeinträchtigt die Summation von exzitatorischen postsynaptischen Potentialen, wodurch der Charakter sowohl afferenter wie efferenter Impulse verändert wird (55). In vielen Fällen von Atemstillstand ist die bioelektrische Hirnaktivität vermindert, manchmal bis zur völligen "Inaktivität". Bei solch einer "Inaktivitäts-Apnoe" kommt es zu einem generellen Abfall des Erregungszustandes in den Nervenzellen der Formatio reticularis (56,57). Durch ihre anhaltende tonische Aktivität stellen diese Neurone den grundlegenden stimulierenden Antrieb für den cerebralen

Cortex, die spinalen Motoneuronen (Muskeltonus), die rhythmisch entladenden Neuronen des Atemzentrums (Atmung) und die sogenannten sympathico-tonischen kardiovaskulären Zentren (Blutdruck, Herzfrequenz) dar. Die anhaltende tonische Aktivität der Formatio reticularis wird durch eine Fülle synaptischer Verknüpfungen erreicht. Die unreifen Nervenzellen der Frühgeborenen, bei denen die "Inaktivitäts-Apnoe" am häufigsten beobachtet wird, weisen einen Mangel an Dendriten und nur unzureichende synaptische Verknüpfungen auf. Aus diesem Grund ist ihr Depolarisationsdruck und folglich ihre Erregbarkeit niedrig. Schon kleinste Störungen des Zellstoffwechsels können somit zu einem Ausfall der Gehirnstammfunktion führen, was sich in einem inaktiven EEG, Atemstillstand, Hypotonie der Skelettmuskulatur, Bradykardie und einem Abfall des Blutdrucks niederschlägt.

Bei Frühgeborenen tritt die Mehrzahl der Apnoeanfälle während der REM-Phase oder aktiven Schlags auf (20). Hier sind die Anfälle häufiger von Bradykardie begleitet und durchschnittlich länger als im Tief-(non-REM) Schlaf. Diese Befunde können durch die bekannten hemmenden Einflüsse auf spinale Motoneurone und Primärafferenzen während des aktiven Schlags erklärt werden (50).

Apnoeanfälle, Hemmung der spinalen Motoneurone und Herzarrhythmien sind neurophysiologische Vorgänge, die oft gemeinsam auftreten und durch die dem aktiven Schlaf zu-

grundlegenden Mechanismen hervorgerufen werden (58). Die peripheren Faktoren sind eng mit den zentralen assoziiert. Bryan und Mitarb. (13,14) haben gezeigt, daß der Thorax Frühgeborener seine Stabilität während des aktiven Schlafs verlieren kann. Während der Inspiration sieht man häufig Einziehungen statt Ausdehnungen des Thorax, sodaß eine paradoxe Atmungsweise entsteht.

Andererseits verlieren beim nachgiebigen Thorax die (tonischen) Interkostalmuskel-Streckrezeptoren ihre Funktion. Sie werden während längerer REM-Phasen durch die starke absteigende Hemmung der spinalen Motoneurone ausgeschaltet.

Als dritte Möglichkeit kommt der Tonusverlust im Pharynx/Larynx-bereich in Betracht. Im aktiven Schlaf können dadurch die sog. obstruktiven Apnoen auftreten (31).

Je unreifer ein Säugling, um so mehr Zeit verbringt er im aktiven Schlaf und nur wenige Schlafphasen können übereinstimmend als "ruhiger Schlaf" bezeichnet werden. Von der 32. Schwangerschaftswoche bis zum dritten Monat nach dem eigentlichen Geburtstermin nimmt der Anteil des "ruhigen Schlafs" von 20 auf 60 Prozent der gesamten Schlafzeit zu (44, 53). Für die Genese des Atemstillstand bei Frühgeborenen ist grundlegend, daß rhythmische Aktivität nicht ein inhärenter (angeborener) Mechanismus der respiratorischen Neurone des Hirnstammes ist, sondern vielmehr durch ununterbrochene postsynaptische Erregung ausgebildet werden

muß (48).

Wenn man die im Vorangegangenen skizzierten pathophysiologischen Hintergründe betrachtet, kann kaum Zweifel darüber bestehen, daß neuronale Unreife der Hauptgrund für wiederholte Atemstillstände bei Frühgeborenen ist. Neuronale Unreife kann in diesem Zusammenhang als Mangel an Myelinisierung und Dendritenverzweigung, unzureichende synaptische Verknüpfungen sowie ungenügender Erregung definiert werden (51). Hinzu kommen die Thoraxinstabilität (mit der Gefahr der alveolären Hypoventilation) und eine Instabilität in den oberen Luftwegen. Im Unterschied zum ausgereiften Organismus erhöht die Hypoxie beim Frühgeborenen nicht den Depolarisationsdruck auf respiratorische Neurone. Die Hypoxie beim Frühgeborenen wirkt - unter bestimmten Bedingungen - einer Depolarisation dieser Neurone sogar entgegen (12). Ebenso erreicht der Hering-Breuer Dehnungsreflex - in Relation zur Dehnung der Lungen wird über die Lungenfasern des Vagus die Atmung reguliert - seine maximale Stärke erst um die 38. Schwangerschaftswoche, ist aber nur wenig entwickelt in der 32. Schwangerschaftswoche und davor (10,15,43).

Abwechselnde Erregung und Hemmung ist für eine rhythmische Atmung notwendig und jedes Ungleichgewicht der erregenden und hemmenden postsynaptischen Potentiale führt zu einem Atemstillstand. Da die postsynaptischen Membranen an der

Grenze zwischen ungenügender Depolarisation (Erregung) und Repolarisation (Hemmung) funktionieren, erhöht jeder schädliche Faktor, der sich auf den Zellstoffwechsel der Nervenzelle auswirkt, das Risiko eines Atemstillstandes (57). Hypoxie, Hypoglykämie, Störungen der Elektrolytbalance, Hyperbilirubinämie, Störungen des ZNS, Infektionen (insbesondere kongenitale Pneumonien nach Fruchtwasseraspiration) bedrohen so die lebensnotwendige und störanfällige Aktivität der respiratorischen Neurone des Hirnstammes.

In einem Drittel der Fälle soll den Apnoen im Neugeborenenalter eine Fruchtwasserinfektion zugrundeliegen, in einem weiteren Drittel eine Hypoxie (bedingt durch verschiedene Ursachen) (42). Es besteht die Möglichkeit, daß sowohl Infektion als auch Hypoxie Frühgeborene zu Apnoeanfällen prädisponieren, indem sie cerebrale (intraventrikuläre) Blutungen, Katecholaminausschüttung und zunehmende Erschöpfung der Atemmuskulatur verursachen (42).

Im frühen Säuglingsalter ist die Atemarbeit deutlich vermehrt während des aktiven Schlafs. Frühgeborene sind nur dürftig ausgestattet, um mit dieser Arbeitslast fertig zu werden, weil sie die meiste Zeit ja im aktiven Schlaf verbringen und ihre Atemmuskulatur zu wenig erschöpfungsresistente Fasern enthält (40).

Vergleiche von Frühgeborenen und reifen Neugeborenen im gleichen postmenstruellen Alter von 41 Wochen zeigten, daß

sich die Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit der Apnoe-Episoden nicht unterscheiden, die Gruppe der Frühgeborenen jedoch kürzere Episoden hatte. Diese Ergebnisse geben einen zusätzlichen Hinweis darauf, daß zwischen Frühgeborenen und reifen Neugeborenen bei der Ausbildung des zentralen Nervensystems ein Unterschied besteht (11). Es besteht die Ansicht, daß sowohl erhöhte synaptische Leistungsfähigkeit und auch Myelinisierung für die Verkürzung der Hirnstamm-Übertragungszeit mit fortschreitendem Gestationsalter verantwortlich sein können (62).

Das Auftreten von Apnoen bei Frühgeborenen steht in Beziehung mit der neurologischen Funktion des Hirnstammes. Es besteht auch eine enge Beziehung zwischen langen Hirnstamm-Übertragungszeiten für die über das Gehör hervorgerufenen Antworten (Reaktionen) und klinischen Apnoen bei Frühgeborenen (25).

Die Hirnstammzentren der Atmungsregulation liegen nahe den Hörzentren des Hirnstammes, und es ist möglich, daß beide Systeme einem ähnlichen "Zeitplan" der strukturellen und funktionellen Entwicklung folgen. Wenn das so ist, kann man sagen, daß die Unreife des Hirnstammes der Neugeborenen-Apnoe zugrunde liegt (6).

Die Frage nach der Häufigkeit der Apnoe-Anfälle und deren günstigen Beeinflussung, eventuell durch verschiedene Stimulationsarten und -methoden, kann erst beantwortet

werden, wenn "Apnoe" genuaer definiert ist. Zurecht beklagt man den uneinheitlichen Gebrauch dieses Begriffes.

2.2 Definitionen

Lucey bezeichnet die Atempause von über 30 Sekunden als behandlungsbedürftige Apnoe, räumt aber ein, daß ein Atemstillstand von nur 10 Sekunden ebenfalls behandelt werden muß, wenn er mit einer Bradykardie (Herzfrequenz unter 100/min.) einhergeht (38). In entsprechender Weise verwenden auch Aranda (2), Belgaumkar (9), Martin (39), Pörksen (49) den Begriff. Bednarek (8) sowie Shannon (59) nennen Atempausen von mehr als 20 Sekunden bereits "Apnoe". Kattwinkel et al. (29) setzt die Grenze bei 15 Sekunden an, während Gabriel et al. (20) einen Atemstillstand ab 10 Sekunden Dauer schon als Apnoe bezeichnen.

Koppe et al. (34) verwendet den Begriff für jegliche Atempause, gleich welcher Dauer, sofern Bradykardie und/oder Zyanose zusätzlich auftritt und keine spontane Erholung einsetzt. Daily et al. (16) empfehlen, als Apnoe die Zeitspanne ohne Atmung zu bezeichnen, die ein Kind nicht mehr ohne Bradykardie und Zyanose tolerieren kann. Fenichel (19) definiert als Apnoe einen Atemstillstand von 4 Sekunden Dauer oder länger. Rothberg et al. (54) bezeichnet als Apnoe

eine Atempause von 20 Sekunden und mehr.

Apnoe bedeutet ein Fehlen der Atembewegung. Besteht dieser Zustand nur für kurze Zeit (z.B. 5-10 sec.) und wechselt mit normalen Atembewegungen ab, wird dieser Zustand als periodisches Atmen definiert. Dies wird als benigne Störung betrachtet, da die respiratorische Pause sehr kurz ist und die Atembewegung spontan wieder einsetzt. Apnoe wird definiert als Atempause mit Bradykardie und/oder Zyanose (52). Die Herzfrequenz fällt im wesentlichen übereinstimmend mit der Apnoe, nicht jedoch oder nur gering mit dem periodischen Atmen (16). Apnoe wird dann definiert als deutlicher Abfall der Herzfrequenz (unter 80/min.) , während periodisches Atmen ohne solche Veränderungen definiert wird. Somit kann ein Apnoeanfall über einen EKG-Monitoralarm registriert werden.

Etwa 40-50 Prozent der Frühgeborenen weisen ein periodisches Atmen während ihrer Postpartalperiode auf. Die Inzidenz steigt dramatisch mit der Unreife der Frühgeborenen an - 90 % bei einem Gestationsalter von 28/29 Wochen. Die Hälfte dieser Kinder mit periodischem Atmen entwickeln früher oder später Apnoeanfälle (52).

Bei Registrierung aller Atempausen über 10 Sekunden sind praktisch alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von weniger als 36 Wochen betroffen (20). Nach den Kriterien von Daily et al. (16) erleiden etwa 25 % aller

Frühgeborenen des genannten Gestationsalters gefährliche Apnoen, d.h. solche mit Bradykardie, Tonusverlust, Zyanose und der Notwendigkeit der Intervention. Mit geringerem Gestationsalter nimmt die Apnoewahrscheinlichkeit rasch zu bis auf 84 % bei sehr unreifen Frühgeborenen unter 1000 g (1).

Die Häufigkeit und Schwere der Apnoeanfälle nehmen bei Säuglingen mit einem Gestationsalter von mindestens 36 Wochen beträchtlich ab (45). Charakteristischerweise treten die Apnoeanfälle am ersten Lebenstag nicht auf. Ihre Häufigkeit nimmt während der ersten Lebenswoche zu. Bei sehr unreifen Frühgeborenen können die Apnoeanfälle einige Wochen lang auftreten. Apnoeanfälle können - fakultativ - von Bradykardie und Tonusverlust begleitet sein. Beide Phänomene sind bei länger andauernden Apnoeanfällen stärker ausgeprägt. Bradykardie kann während eines Atemstillstandes erst spät auftreten und häufig ohne Apnoe beobachtet werden (22).

2.3 Behandlungsmethoden

Das häufige Auftreten von Apnoen - mit oder ohne Bradykardie und/oder Zyanose - bei Neugeborenen und ihre signifikante Bedeutung für Morbidität und Mortalität von Frühgeborenen führte zu ausgedehnten Versuchen in der Therapie und Prävention der Apnoeanfälle (30,57).

Die gegenwärtige Behandlung schließt die Therapie spezifischer Prädispositionsfaktoren (wie Infektion, Hypoxämie, Hypoglykämie etc.) , taktile Stimulation (29), propriozeptive Stimulation (33), Beibehaltung einer Umgebungstemperatur in der neutralen Wärmezone (47), CPAP (continuous positive airway pressure) (29), mechanische Beatmung und atemstimulierende Medikamente ein.

2.3.1 Medikamente

Zur Atemstimulation bei Neugeborenen wurden verschiedene Medikamente eingesetzt: Theophyllin, Coffein, Doxapram. In letzterer Zeit hat sich die Behandlung von Frühgeborenen mit Xanthinen als wirksam erwiesen (36,41,61). Die Methylxanthine Theophyllin und Coffein gewinnen immer größere Bedeutung als Mittel der Wahl in der Vorbeugung und Behandlung der Neugeborenen-Apnoe(5).

Methylxanthine:

- senken die Frequenz der Apnoen (41)
- steigern die Atemfrequenz (2,59)

- verbessern die Blutgase: senken den $p\text{CO}_2$ und die H^+ -Konzentration (2)
- regulieren das Atemmuster (3,17)
- steigern den Inspirationsantrieb (4)
- senken die Notwendigkeit und Dauer der mechanischen Beatmung (18)
- steigern die Atemantwort auf CO_2 (17)
- senken die hypoxischen und hyperoxischen Episoden (46)

Diese Beobachtungen, die hohe Inzidenz der Neugeborenen-Apnoe und ihre mitwirkende Ursache bei der Neugeborenen Morbidität und Mortalität führten zum festen Einsatz dieser Medikamente in der Neugeborenenentherapie ohne den genauen, strengen Test einer kontrollierten Erprobung. In allen publizierten Studien dienten die Neugeborenen als eigene Kontrolle. Somit konnte ein Absinken der Apnoefrequenz zum Teil dem wachsenden post-natalen Alter zugeschrieben werden. Diese Kritik wird von Eisenberg et al. (18) widerlegt, indem er zeigt, daß 45 Frühgeborene, geboren zwischen 1975 und 1976, die mit Theophyllin behandelt wurden, eine signifikant niedrigere Inzidenz an Apnoeanfällen hatten, verglichen mit 38 Frühgeborenen die vor der Verwendung des Theophyllin zwischen 1974 und 1975 geboren wurden.

Die Wirksamkeit des Theophyllin bei Neugeborenen-Apnoe beruht auf seinem zentral stimulierenden Effekt und nicht auf irgendeiner Verbesserung der Lungenfunktion. Theophyllin

erzeugt keine Veränderung der Compliance der Lunge und des inspiratorischen Widerstandes bei Frühgeborenen mit Apnoeanfällen trotz einer beachtlichen Senkung ihrer Apnoerate (23).

Theophyllin und Coffein steigern die Grundumsatzrate. Beim Frühgeborenen steigert Theophyllin den Sauerstoffverbrauch um 20 % über das Grundniveau (24). Dieser gesteigerte Metabolismus führt zu einer erhöhten Produktion von CO₂, was eine Stimulation des Atemzentrums bewirkt und einen konstanten alveolären CO₂ Druck aufrechterhält. Außer dem zunehmenden zentralen Atemantrieb und der gesteigerten Sensitivität der Chemorezeptoren auf CO₂ bestimmen noch andere Faktoren den anti-Apnoe Effekt der Methylxanthine: gesteigerte neuronale Impulse, vermehrte (verbesserte) Muskelkontraktion, potenzierte Katecholamin-Antwort, verbesserte Homöostase des Stoffwechsels, gesteigerte Ventilation und weniger hypoxische Episoden. Katecholamine steigern die Ventilation, und die Methylxanthine können den Katecholamineffekt potenzieren.

Zur Pathogenese der Apnoe gehört auch die muskuläre Ermüdung des Zwerchfells, und die durch Coffein verbesserte Muskelkontraktion senkt ebenfalls die Apnoefrequenz.

Methylxanthine bewirken eine Hemmung der Phosphodiesterase, und die Minderaktivität dieses Enzyms führt zu einem intrazellulären Anstieg von zyklischem 3,5-Adenosin-Monophosphat. Dieses Nukleotid hat u.a. Einflüsse auf die Aktivität von

Neurotransmitter-Substanzen. Da könnte die Erklärung für die Wirksamkeit der Methylxanthine auf das Atemzentrum liegen (18).

Aranda (5) stellt die Wirksamkeit der Methylxanthine wie folgt zusammen:

Major Pharmacologic Effects of Methylxanthines

Stimulation of the central nervous system at all levels
Augmentation of cardiac inotropy and chronotropy
Dilatation of pulmonary and systemic blood vessels and constriction of cerebral vessels
Relaxation of smooth muscles and stimulation of skeletal muscles
Increased renal blood flow and diuresis
Stimulation of gastric secretion
Augmentation of basal metabolic rate
Alteration of endocrine function
Alteration of glucose and fuel homeostasis
Increased blood clotting and shortened coagulation time

Proposed Mechanisms of Effect of Methylxanthines in Neonatal Apnea

Stimulation of central inspiratory drive
Increased sensitivity of respiratory center to carbon dioxide and/or lowered threshold to carbon dioxide
Stabilization of oscillation of respiratory center
Increased transmission of neural impulses
Improved skeletal muscle contraction
Potentiation of catecholamine response
Improved metabolic homeostasis
Improved oxygenation, increased cardiac output, decreased hypoxic episodes

Praktisches Vorgehen:

Als erstes muß geklärt werden, ob die Schwere der Apnoeanfälle behandlungsbedürftig ist. Ist dies der Fall und die Ursache unbekannt, gibt man Theophyllin in einer Dosierung von 2 mg/kgKG alle 8 Stunden. Die erste Dosis wird intravenös langsam über 5 min. verabreicht, die folgenden oral. Die Serumspiegel werden täglich oder in zweitägigem Abstand kontrolliert (52). Die Halbwertszeit ist während der Neugeborenenperiode länger als im späteren Leben und die Serumspiegel, die bei älteren Kinder toxisch wirken, werden vom Säugling gewöhnlich besser toleriert (60).

Nebenwirkungen wie Hämatemesis, Anfälle, nervöse Erregungszustände, Albuminurie sind möglich, wurden aber nicht beobachtet (52).

Die Hypoxie, verursacht durch steigende Frequenz der Apnoe-anfälle, wird mit 25-30 % Sauerstoff plus Theophyllin behandelt. Weitere Empfehlungen wären:

1. Beibehaltung der Körpertemperatur im unteren Neutralbereich (30)
2. Pflege des Säuglings in Bauchlage
3. Verwendung von "rocking- oder waterbeds"
4. Taktile oder akustische Stimulation.

2.3.2 Sensorische Stimulation

Auf der Suche nach risikoarmen und wirksamen Behandlungsmethoden, welche die medikamentöse und maschinelle Therapiemethode ergänzen bzw. ersetzen sollen, sind vor allem taktile und akustische Stimulation versucht worden.

Taktile Stimulation ruft bei Frühgeborenen einen signifikanten Abfall der Frequenz der Apnoe-Episoden hervor (29).

Ein Frühgeborenes ist, allein durch die Tatsache zu früh geboren zu werden, vieler verschiedener "in utero" vorherrschenden Stimulationsformen, welche vermutlich sehr notwendig und fördernd für sein Wachstum und seine Entwicklung sind, "beraubt" worden.

Die vestibulär-propriozeptive Stimulation ist eine der überwiegenden Stimulationsformen in utero. Sie tritt beim Schwimmen des Feten in der Amnionflüssigkeit auf und wird durch die Eigenbewegungen des Feten und die Positionsveränderungen der Mutter hervorgerufen. Wie Humphrey (28) und Langworthy (37)

festgestellt haben, wird das Vestibular-System ab dem 4. Schwangerschaftsmonat myelinisiert und funktionstüchtig und ist zum Zeitpunkt des Geburtstermin voll ausgereift. Gerade diese frühe Reifung des Vestibular-Systems macht vestibulär-propriozeptive Stimulation zu einer der angemessensten Methoden (Hilfsmittel) um Neugeborenen - ob Frühgeburt oder Termingeburt - die für ihr Wachstum und ihre Entwicklung wichtige und förderliche Stimulation zu geben. Studien an Neugeborenen, von Korner (32,33) durchgeführt, machten darauf aufmerksam, daß vestibulär-propriozeptive Stimulation in der Tat viel wirksamer zu sein scheint als taktile Stimulation, die als die wichtigste und notwendigste Stimulationsart angesehen wurde.

Die Überlegungen gehen in die Richtung, dem Frühgeborenen eine Umgebung zu schaffen, es Reizen auszusetzen, die der intra-uterinen Situation in etwa entsprechen, um so, durch eine vestibulär-propriozeptive Stimulation z.B. mit leicht oszillierenden wassergefüllten Matratzen ("Wasserbetten") oder akustischen Hörstimuli, dem Frühgeborenen eine dem Gestationsalter entsprechende Entwicklung zu ermöglichen.

Gesunde Frühgeborene, mit einem Gestationsalter von 34 Wochen und weniger, die auf sanft oszillierenden Wasserbetten liegen und akustische Stimulation erhalten, zeigen ein vergleichbares Wachstum und Entwicklung wie ein Fötus während der 32. bis 36. Gestationswoche (35).

Das "Wasserbett-System" erwies sich als ein sicheres, ungefährliches Verfahren: Auswirkungen auf die kindlichen Vitalzeichen, auf Gewicht oder Häufigkeit von Erbrechen wurden nicht beobachtet. Hingegen wurden bezüglich des Auftretens von Apnoen signifikante Unterschiede festgestellt: die Kinder auf Wasserbetten litten auffällig weniger häufig an Apnoeanfällen. Säuglingen, die vor dem 4. Lebenstag auf ein Wasserbett gelegt wurden, half dies mehr als denen, die später hineingelegt wurden. Nichtoszillierende Wasserbetten erwiesen sich für sehr junge Frühgeborene mit schweren Hautproblemen und für künstlich ernährte Kinder als medizinisch sinnvoll (32). Bei Frühgeborenen konnte festgestellt werden, daß die Zahl und Frequenz der Apnoeanfälle signifikant zurückging, solange die Kinder auf den oszillierenden Wasserbetten lagen, wobei der stärkste Rückgang bei längerdauernden Apnoe-Episoden und bei Apnoe-Episoden mit schwerer Bradykardie zu verzeichnen war. Der Rückgang der Apnoen war am durchgängigsten während des "unbestimmten Schlafs" zu beobachten und erschien während des "ruhigen Schlafs" am auffälligsten. Kurze Atemstillstände (Atempausen) und periodisches Atmen gingen nicht nennenswert zurück. Der Rückgang von zentralen, obstruktiven und gemischten Apnoeanfällen war zahlenmäßig ungefähr gleich, wenn die Kinder auf Wasserbetten lagen (33).

Die Prognose von komplizierten Apnoeanfällen hängt sehr von der ihr zugrundeliegenden Störung ab. Die Prognose "einfacher"

Apnoen bei sonst "normalen" Frühgeborenen ist gut, wenn längere Atemstillstände (von mehr als 30 Sekunden Dauer) durch sorgfältige Überwachung und wenn nötig durch Stimulation, Wiederbelebung und Beatmung vermieden werden. Patienten mit wiederholten Apnoeanfällen, deren Dauer sich in Minutenbereichen bewegt, haben eine sehr schlechte Prognose (7).

Nicht allein die Herzfrequenz (Bradykardien) muß überwacht werden, sondern auch die Atmung. Transkutane pO₂-Überwachung von Neugeborenen hat ergeben, daß die Veränderungen der Herzfrequenz bei einem hypoxischen Zustand erst sehr spät beobachtet werden können (27). Die Überwachung sollte alle Neugeborenen, bei denen die Gefahr einer komplizierten Apnoe besteht, sowie alle Frühgeborenen bis zur 34. Schwangerschaftswoche und einem Geburtsgewicht von weniger als 2000 g umfassen. Bei diesen Säuglingen sollte die Herzfrequenz und die Atmung routinemäßig mindestens 12 Tage lang beobachtet werden. Bei sorgfältig ausgewählten Patienten sollte die Überwachung über Wochen oder Monaten fortgeführt werden, falls die Apnoeanfälle weiter auftreten. Die Beschreibung einzelner Fälle läßt den vorsichtigen Schluß zu, daß Säuglinge, die in den ersten drei bis vier Lebensmonaten vom "sudden infant death syndrom" (SIDS) bedroht sind, durch vorangehende Anfälle von Apnoe und Bradykardie früherkannt werden können, bevor diese Anfälle tödlich verlaufen (57).

3. Eigene Untersuchungen

3.1 Patienten

Klinische Daten von 20 Neugeborenen des Jahrgangs 1983 mit Geburtsgewichten unter 1500 g bzw. Tragzeiten unter 32 Wochen, die die Neugeborenenperiode überlebten, sind in Tabelle 1 (S.24) zusammengestellt. Alle Kinder litten an einem Atemnotsyndrom, das maschinelle Beatmung erforderte, und die meisten Kinder hatten zusätzliche Krankheiten wie Sepsis (N=9) bzw. Komplikationen (Pneumothoraces 5, intrakranielle Blutung 9, offener Ductus arteriosus 7) , und einige hatten Folgestörungen wie Retinopathia prätermorum (N=7) . Ein Kind (Nr 4) entwickelte nach einer Ventrikelblutung Grad 3 einen Hydrocephalus, der mittels Ventil versorgt werden mußte. Ein Kind (Nr 3) verstarb kurz nach der Entlassung an einem rasch wachsenden inoperablen Gliom; es war sonographisch zuvor nicht zu erkennen gewesen.

Das Gestationsalter betrug im Mittel 27,8 Wochen (Bereich 25-30 Wochen) , das Geburtsgewicht 1060 g (610-1400) . 10 Kinder waren Knaben und 10 Mädchen. 10 waren spontan geboren, 9 mittels Sectio (von einem war der Geburtsmodus nicht zu erfahren). Der Einminuten-APGAR betrug durchschnittlich 4,3 (1-9; 3 mal unbekannt), der Fünfminuten-APGAR 7,6 (5-10). 19 Kinder waren unmittelbar post partum intubiert und beatmet

worden. Die Beatmungsdauer (Tabelle 2; S.26) betrug durchschnittlich 34,9 Tage (18-80), bei 8 war zusätzlich ein kontinuierlicher Blähdruk (CPAP) über einen Nasen-Rachentubus nötig (durchschnittlich 9,6 Tage (5-25)).

Die Kinder waren im Mittel 84 Tage (51-150) in der Klinik; 4 wurden vorzeitig zur Weiterbetreuung in die einweisende Klinik zurückverlegt. Bei Entlassung wogen die Kinder durchschnittlich 2764 g (1330-4330). Das Gestationsalter betrug zu diesem Zeitpunkt im Mittel 39,8 Wochen (33-49; Median 40,5).

Nr	Name	g ^r	geb.en	GA(Wo)	Geburt	IFGAM 1/3/10 ^r	GG(g)	stationär(d)	EG(g)	Diagnosen
1	Ka	g	13.01.83	27	spont	3/3/8	690	113	3030	AMS, BPD, Sepsis, ROP 2 ^o
2	Je	d ^r	17.01.83	30	Seclio	5/7/9	1110	107	3780	AMS, Sepsis
3	Schul	g	24.01.83	28	Seclio	1/3/7	1270	70	2370	AMS, Pneu, Nierenauff. PDA (Op 10.2.), ROP 1 ^o , Gestorben 13.4.83 Glied
4	Schul	g	24.01.83	28	Seclio	4/6/9	1320	150	4330	AMS, Pneu, PDA (Op 2.2.), IVH 3 ^o , Hydro- cephalus, ROP 2 ^o
5	Ka	d ^r	17.03.83	30	spont	8/9/10	1270	83	2400	AMS, Sepsis, PDA (Op 13.4.), VSD
6	Gu	d ^r	23.04.83	28	Seclio	7/8/9	1400	80	3780	AMS, Sepsis, ROP 1 ^o
7	Bl	d ^r	30.04.83	28	spont	9/10/10	1010	97	3550	AMS
8	Scho	g	08.05.83	29	Seclio	2/9/9	1090	73	2940	AMS, Sepsis, PDA (Op 18.5.)
9	Ku	g	27.05.83	27	spont	3/6/8	1010	85	2790	AMS, Sepsis, IVH 1 ^o , ROP 1 ^o
10	Lo	d ^r	03.06.83	30	Seclio	7/9/19	1270	74	3060	AMS, Sepsis, Hyperbilirubinämie
11	En	l	14.06.83	27	spont	1/6/8	820	51 ^a	1550	AMS, Sepsis, IVH 1 ^o
12	Sl	d ^r	21.07.83	27	spont	5/7/9	980	113	3220	AMS, periventrikuläre Leukomalacie, Krämpfe, ROP 1 ^o
13	Wr	g	21.07.83	28	Seclio	4/7/9	790	95 ^a	1970	AMS, Pneu, PDA (Op 4.8.), IVH 1 ^o , ROP 1 ^o
14	Lb	g	30.07.83	27	Seclio	7/9/-	1080	62	2430	AMS
15	Mu	d ^r	03.08.83	29	spont	?	1280	84	3290	AMS, PDA
16	Li	d ^r	08.10.83	26	spont	?	690	66 ^a	1620	AMS, Rh-Inkompatibilität, IVH 2 ^o
17	Ro	g	14.10.83	25	?	?	610	59 ^a	1330	AMS, Pneu, PDA, IVH 1 ^o
18	Mo	g	02.11.83	26	spont	3/8/8	1190(850)	85	2500	AMS, Hydrops, Urachusyste, IVH 2 ^o
19	Schm	d ^r	11.11.83	29	spont	6/9/9	1130	66	2300	AMS, Nierenauffizienz, IVH 3 ^o
20	Schl	g	30.11.83	28	Seclio	7/9/10	1190	86	2710	AMS, BPD, Pneu, PDA, Krämpfe, IVH 1 ^o , Sepsis

Tab.1

Patienten. Klinische Daten

* akustisch stimulierte Kinder

** vorzeitig in die einweisende Klinik zurückverlegt

3.2 Definitionen

Im Gegensatz zu den vorab gegebenen Definitionen (S.12) werden in der Routine auf der Neugeborenen-Intensivstation der Univ-Kinderklinik primär nicht Apnoen, sondern Bradykardien und Hypoxämie registriert. Dem liegen folgende Überlegungen und Erfahrungen zugrunde: Die langjährige Benützung von Apnoemonitoren ergab häufig Fehlalarme durch apnoische Pausen, die nicht mit nennenswerten hypoxämischen Zuständen verbunden sind. Auch zwischen Apnoedauer und Bradykardie besteht keine sehr enge Beziehung. Es gibt Bradykardien ohne Apnoe. Apnoische Pausen gleich welcher Ursache und Länge sind funktionell irrelevant, solange über Pulsbeschleunigung kompensiert wird. Frühgeborene, die nicht medikamentös oder durch schwere Krankheit deprimiert sind, können ihre Herzfrequenz dem Bedarf anpassen. Eine Gewebhypoxie entsteht erst durch Pulsverlangsamung, da bei Feten und Neugeborenen Herzfrequenz und Herzzeitvolumen direkt korrelieren, d.h. in diesem Entwicklungsalter kann kardial nicht durch Vergrößerung des Schlagvolumens reagiert werden. Der Bradykardiealarm wird in der Regel bei Unterschreiten von 100/min ausgelöst.

Nr	Respirator von-bis	CPAP (d)	von-bis (d)	Bradykardien ges	Woche am Reso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14ff	8-18 Uhr	Bemerkungen
1	15.1.-28.3.	21	-	38	11	-	-	-	-	-	2	5	4	-	13	2	7	5		16	
2	17.1.-8.2.	21	-	442	0	-	-	5	114	53	33	43	41	18	47	34	16	29	9	225	Solostin 5.2.- Sol 17.-28.2
3	24.1.-18.2.	24	-	38	0	-	-	2	6	11	7	9	5	-	-	-	-	-	-		
4	24.1.-20.2. 22.-28.2.	26+5	-	52	2	-	-	3	3	-	6	6	4	4	4	-	-	2		9	Sol 5.-7.4.
5	17.3.-16.4.	30	-	17	9	8	-	1	-	7	1	-	-	-	-	-	-	-	-	11	
6	23.4.-4.6.	42	4.-14.6.	10	30	13	-	1	7	5	7	1	8	1	-	-	-	-	-	12	Sol 19.5.- 14.6.
7	19.5.-6.6.	18	-	398	0	119	119	65	-	-	43	17	15	14	7	4	-	-	-	208	Sol 30.4.- 23.7.
8	8.5.-6.6.	29	6.-16.6.	10	16	2	-	-	-	1	2	5	3	4	-	1	-	-	-	6	Sol 22.6.- 4.7.
9	27.5.-29.6.	32	30.6.-11.7.	11	30	10	2	2	-	18	2	1	12	1	-	-	-	-	-	13	Sol 13.6.- 26.7.
10	5.6.-2.7.	30	-	88	5	1	-	3	1	12	19	18	24	10	-	-	-	-	-	37	Sol 10.6.- 10.8.
11	14.6.-5.7.	20	5.7.-30.7.	25	112	31	13	11	20	20	20	3	12	13	-	-	-	-	-	67	
12	21.7.-23.9.	64	-	15	14	-	14	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	14	
13	21.7.-9.10.	80	-	39	7	-	-	-	-	-	3	3	-	-	-	1	-	-	32	17	Sol 20.10.- 24.10.
14	30.7.-31.7. 1.-22.8.	1+21	-	37	5	19	3	2	12	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	21	Sol 1.-6.8.
15	3.8.-8.9.	35	-	32	9	-	-	-	5	4	13	1	2	7	-	-	-	-	-	11	Sol 10.-15.9.
16	8.10.-22.11.	45	22.-28.11.	5	235	27	1	4	1	14	4	3	49	89	65	5	-	-	-	104	Sol 11.11.- 13.12.
17	14.10.-19.11.	35	19.-26.11.	6	126	18	-	3	1	10	4	28	58	18	4	-	-	-	-	59	Sol 20.11.- 13.12.
18	2.11.-7.12.	35	7.-12.12.	5	60	5	-	2	-	2	1	40	8	7	-	-	-	-	-	29	Sol 5.-19.12.
19	11.-27.11.	16	3.-8.12.	5	187	7	4	3	42	105	10	6	7	10	-	-	-	-	-	92	Sol 22.11.- 22.12.
20	30.11.-11.1.	42	-	20	3	-	1	1	1	-	-	8	6	3	-	-	-	-	-	7	Sol 11.-21.1.

Tab.2

Apnoe/Bradykardie Häufigkeiten
Leachinelle Beatmung (Respirator)
akustische Stimulation (Perioden: _____)

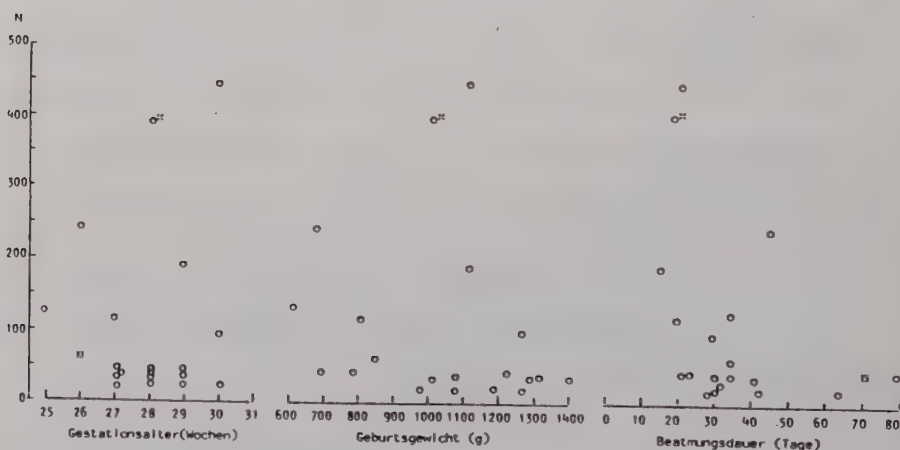


Abb.1

Bradykardie-Anfälle pro Kind (Ordinate) in Abhängigkeit von Gestationsalter, Geburtsgewicht und Beatmungsdauer. **: Respirator erst ab 19. Kliniktag

3.3 Häufigkeiten

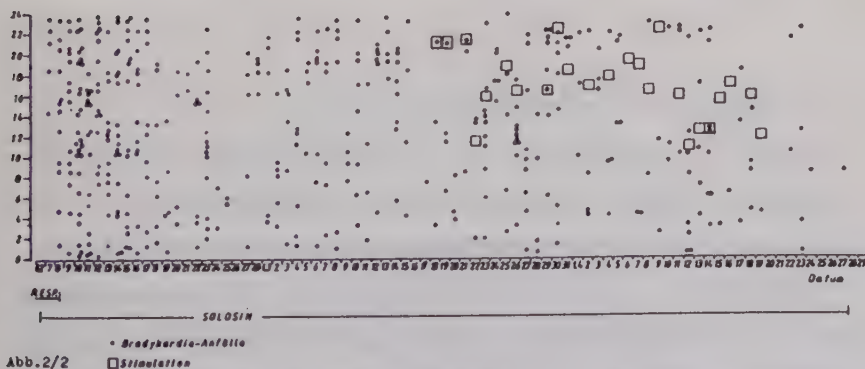
Aus Tabelle 2 (S.26) geht hervor, daß alle Kinder Bradykardien aufwiesen, allerdings in unterschiedlicher **Häufung**. Bei den 20 Kindern wurden insgesamt 1990 Bradykardiealarme registriert, was einem Durchschnitt von 99/Kind entspricht (Bereich 15-442), während als Median 38,5 errechnet wurde. D.h., 12 von 20 hatten weniger als 50 Anfälle während des Klinikaufenthalts. Wie Abbildung 1 (S.26) zeigt, ergab sich keine erkennbare Abhängigkeit zwischen Tragzeit, Geburtsgewicht oder "Morbidity" (Tab.1 S.24) und Bradykardiehäufigkeit, während die Beatmungsdauer von Einfluß zu sein scheint: Relativ kurze Beatmungszeiten waren eher mit hoher Bradykardiehäufigkeiten assoziiert. Aus Tabelle 2 (S.26) geht hervor, daß für einen Großteil der Anfälle die Abhängigkeit von "stabiler Ventilation" augenscheinlich ist. 2 Kinder (Nr 2 u.7) mit den höchsten Bradykardiehäufigkeiten (442 bzw. 398) verdienen eine besondere Betrachtung. Beim ersten erscheint eine längere maschinelle Beatmung geeignet gewesen zu sein, die Bradykardiehäufigkeit zu senken. Beim zweiten wurde zunächst für 18 Tage versucht, ohne Respirator auszukommen; in diese Zeit fallen dreiviertel der Anfälle. Hier muß man die Frage stellen, ob frühe Beatmung nicht den Verlauf günstiger gestaltet hätte. Sieht man einmal von diesen beiden Kindern ab, so scheint eine inverse Relation zwischen Tragzeitalter bzw

Geburtsgewicht und Bradykardiehäufigkeit zu bestehen. Aus Tabelle 2 (S.26) ist zu entnehmen, daß während der maschinellen Beatmung nur insgesamt 198 Bradykardieanfälle, das sind 9,9 % aller Anfälle oder durchschnittlich 9,9 Anfälle pro Kind (0-51; Median 7,5) auftraten. Unter Beatmung kam es meist in Zusammenhang mit Tubusobstruktion bzw. -absaugen dazu. Die Anfälle waren gleichmäßig über den Tag verteilt; auf die (Tages-) Zeit zwischen 8-20 Uhr entfielen 49 %. Schwere, reanimationspflichtige Anfälle wurden nicht beobachtet. Oft verschwand die Pulsverlangsamung wieder von alleine, und beim Rest genügte ein "Weckreiz" (Klopfen, Berühren), um die die Bradykardie auslösende Apnoe zu unterbrechen. Die meisten Kinder erhielten ein Theophyllin-Präparat. Ob damit die Anfälle beeinflußt wurden, kann nicht gesagt werden. Die aus der Klinik nach Hause Entlassenen waren dann anfallfrei. Kind Nr 3 erhielt für 3 Wochen einen Monitor mit nach Hause.

3.4 Bradykardien bei akustischer Stimulation

Bei 5 Kindern (Nr 1,2,3,4,7) wurde "akustisch stimuliert". Über das Vorgehen im allgemeinen und die Beobachtungen an den Kindern 1, 3, und 4 hat Hollenrieder (26) ausführlich berichtet. Die Stimulationsperioden sind in Tabelle 2 (S.26) markiert (im einzelnen: Kind Nr 1 Tag 23-72; Kind 2 31-60; Kind 3 14-60; Kind 4 17-84; Kind 7 Tag 8-64).

Zwei Kinder (Nr 2 und 7) mit den höchsten Bradykardiehäufigkeiten (442 bzw. 398) verdienen eine besondere Betrachtung. Die Abbildungen 2/2 und 3/7 zeigen die Einzelbeobachtungen bei den Kindern Nr 2 und 7. Sie zeigen eine Übersicht des Auftretens der Apnoe-Episoden in der gesamten Beobachtungszeit. Darin sind auch die Zeiten der durchgeführten akustischen Stimulation eingezeichnet. Es läßt sich keine Rhythmik und/oder Regelmäßigkeit im Auftreten der Apnoen feststellen. Die Apnoen verteilen sich eher - wie auch bei all den anderen Kindern - gleichmäßig über den ganzen Tag. Ein bestimmtes Auftretensmuster ist nicht zu erkennen.



Übersicht der Apnoe-Episoden während der gesamten Beobachtungszeit (Abszisse) versehen mit der Tageszeit (Ordinate) des Auftretens.
Eingezeichnet auch die Stimulationszeit

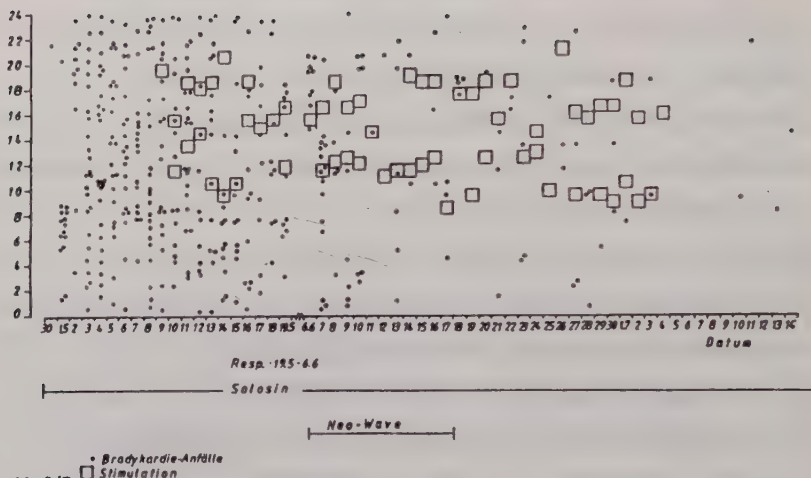


Abb.3/7

Übersicht der Apnoe-Episoden während der gesamten Beobachtungszeit (Abszisse) versehen mit der Tageszeit (Ordinate) des Auftretens.
Eingezeichnet auch die Stimulationszeit

Bei differenzierterer Betrachtung ergibt sich jedoch folgendes: In der Periode, in der die akustische Stimulation durchgeführt wurde, läßt sich eine geringere Anzahl der Apnoe-Episoden pro Tag feststellen. Dies ist aus Abb.4/2 ersichtlich, wo beide Perioden gegeneinander aufgetragen sind. Man kann daraus auch sehen, daß das Kind in der Stimulationsperiode an 22 von insgesamt 29 Tagen weniger als 5 Anfälle pro Tag aufweist, während in der Periode ohne Stimulation dies nur an 12 von 29 Tagen der Fall ist.

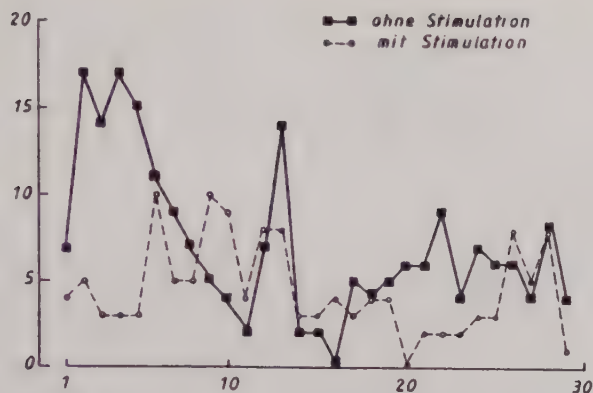


Abb.4/2

Anzahl der Apnoe-Episoden (Ordinate) pro Tag (Abszisse)
beider Perioden gegeneinander aufgetragen.

ohne Stimulation: 11.2.-11.3. (29 Tage)

mit Stimulation: 18.3.-15.4. (29 Tage)

Ebenfalls sinkt die Frequenz der Apnoe-Episoden pro 6-Stunden-Block eines Tages in der Periode mit Stimulation im Vergleich zu der Periode ohne Stimulation. Besonders deutlich ist dies, wie in Abb.5/2 (S.32) dargestellt, in dem 6-Stunden-Block 18-24 Uhr zu erkennen. Daraus ist auch noch ersichtlich, daß prozentuell gesehen die Anzahl der Apnoen zwischen 18-24 Uhr in beiden Perioden jeweils am höchsten ist. In Abb.6/2 (S.32) ist dies nochmals verdeutlicht und der Prozentanteil der Apnoe-Episoden in den 6-Stunden-Blöcken dargestellt.

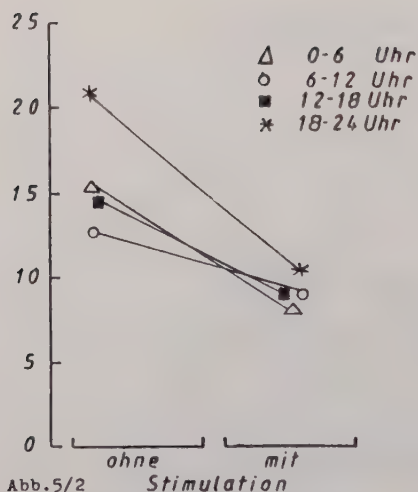


Abb.5/2

Frequenz der Apnoe-Episoden pro 6-Stunden-Block des Tages (Ordinate) in Prozent der Gesamtanzahl (375) der Zeitspannen: 11.2.-17.3. ohne Stimulation (35 Tage)
18.3.-21.4. mit Stimulation (35 Tage)

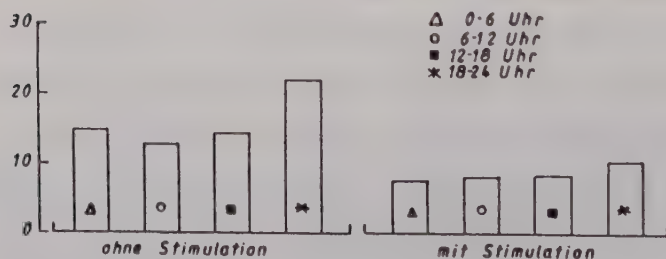


Abb.6/2

Frequenz der Apnoe-Episoden pro 6-Stunden-Block des Tages in Prozent der Gesamtanzahl in der Zeitspanne: 11.2.-21.4.
ohne Stimulation: 11.2.-17.3. (35 Tage)
mit Stimulation: 18.3.-21.4. (35 Tage)

Auf die (Tages-) Zeit von 8-20 Uhr entfielen in der Periode ohne Stimulation 32,8 % von der Gesamtanzahl (442) der Anfälle und in der Periode mit Stimulation 15,3 % (Abb.7/2).

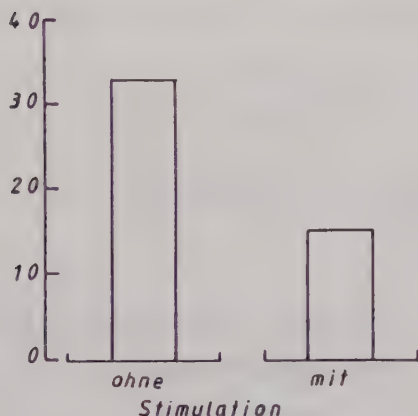


Abb.7/2

Apnoe-Episoden zwischen 8-20 Uhr in Prozent der Gesamtanzahl der Beobachtungszeit

Periode ohne Stimulation: 7.2.-10.3. (32 Tage)

mit Stimulation: 18.3.-19.4. (32 Tage)

D.h. für diese (Tages-) Zeit verringern sich die Anfälle in der Periode mit Stimulation um die Hälfte. Einschränkend ist anzuführen, daß die Apnoehäufigkeit mit zunehmendem Alter "von alleine" abgenommen haben kann.

Zwischen Anzahl der Anfälle und Stimulationsstunden scheint eine inverse Relation zu bestehen. Mit steigender Stimulationsstundenzahl nimmt die Anzahl der Apnoeanfälle pro Woche

ab; dargestellt in Abb.8/2 :

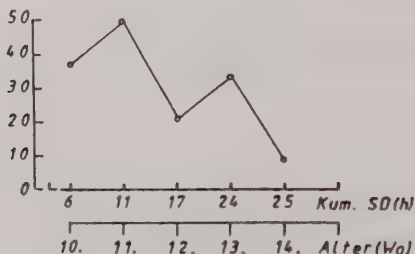


Abb.8/2

Anzahl der Apnoe-Episoden pro Woche (Ordinate) zwischen der 10. und 14. Woche (Abszisse 1) mit Angabe der kumulativen Stimulationsdauer (Kum.SD in Stunden, Abszisse 2)

Einschränkung wie oben: zunehmendes Alter, mit dem die Apnoe-häufigkeit "von alleine" abgenommen haben kann.

Dagegen spricht die aus Abb.9/2 ersichtliche Darstellung:

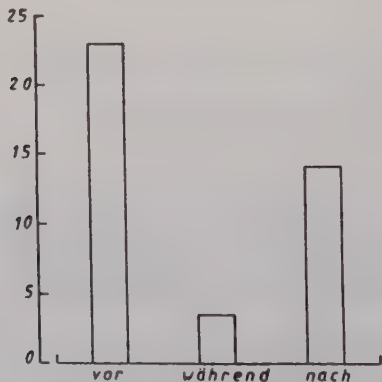


Abb.9/2

Apnoe-Episoden in Prozent der Gesamtanzahl in der Stimulationsperiode (Ordinate) 6 Stunden vor und nach, sowie während der täglichen Stimulations-Stunde

Da ist die Anzahl der Apnoe-Episoden in Prozent der Gesamtanzahl (140) während der Stimulationsperiode (18.3.-19.4.) bezogen auf 6 Stunden vor und 6 Stunden nach, sowie während der einen Stunde Stimulation täglich, dargestellt. Es zeigt sich, daß innerhalb der 6 Stunden vor der täglichen Stimulations-Stunde das Kind 23 % seiner Anfälle hatte, während in die Zeit der 6 Stunden nach der täglichen Stimulations-Stunde 14 % seiner Anfälle fielen. Anfälle die während der Stimulations-Stunde auftraten nehmen 3,5 % ein. D.h. die akustische Stimulation hat anscheinend einen eher günstigen Einfluß auf das Auftreten der Apnoeanfälle. Zumindest übt sie keinen nachteiligen Effekt aus, zumal in den 6 Stunden nach der täglichen Stimulations-Stunde 39,1 % weniger Anfälle zu verzeichnen waren als in den 6 Stunden vor der täglichen Stimulations-Stunde.

Das Kind Nr 7 betreffend, zeigt die Abb.10/7 (S.36) ebenfalls eine geringere Anzahl der Apnoe-Episoden pro Tag während der ersten Woche mit akustischer Stimulation gegenüber der Woche ohne akustische Stimulation. Abb.11/7 (S.36) zeigt noch deutlicher als dies bei Kind Nr 2 der Fall war, daß mit steigender Stimulationsstundenzahl die Anzahl der Anfälle pro Woche abnimmt. Es besteht ebenso eine inverse Relation zwischen der Anzahl der Anfälle und Stimulationsstunden. Einschränkend muß auch hier angeführt werden, daß die Apnoehäufigkeit mit zunehmendem Alter "von alleine" abgenommen

haben kann.

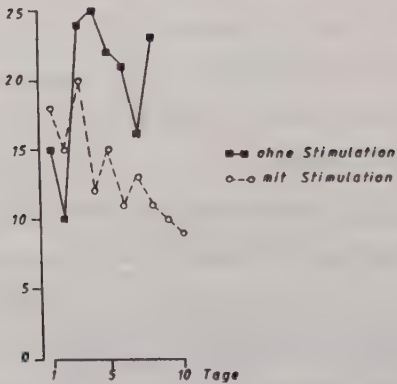


Abb.10/7

Anzahl der Apnoe-Episoden (Ordinate) pro Tag (Abszisse)
 beider Perioden gegeneinander aufgetragen
 ohne Stimulation: 1.5.-8.5. (8 Tage)
 mit Stimulation: 9.5.-18.5. (10 Tage)

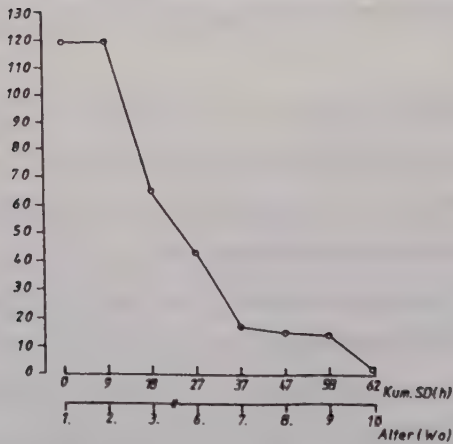


Abb.11/7

Anzahl der Apnoe-Episoden pro Woche (Ordinate) zwischen
 der 1. und 10. Woche (Abszisse 1) mit Angabe der kumu-
 lativen Stimulationsdauer (Kum.SD in Stunden, Abszisse 2)

Da bei Kind Nr 7 täglich zweimal eine Stunde stimuliert wurde, kann keine vergleichbare Aussage zu Kind Nr 2, das Auftreten der Apnoe-Episoden vor, nach sowie während der Stimulationsstunde betreffend, gemacht werden.

Die Zeit zwischen den beiden täglichen Stimulationsstunden beträgt an einigen Tagen nur drei Stunden, so daß man das Auftreten der Apnoe-Episoden auf nur eine Stunde vor und nach sowie während der täglichen Stimulationsstunden beziehen kann. Aus der Darstellung in Abb.12/7 ergibt sich ein Rückgang der Anfallshäufigkeit für die Zeit von jeweils einer Stunde nach den täglichen Stimulationsstunden von 25,8 %, was, wie schon bei Kind Nr 2, gegen die Einschränkung, daß mit zunehmendem Alter die Anfallshäufigkeit "von alleine" abnehmen kann, sprechen würde.

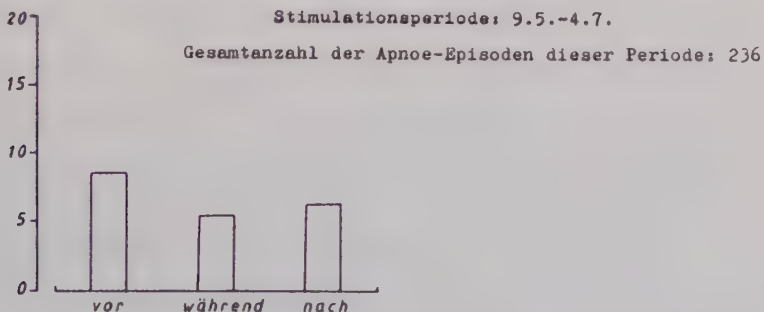


Abb.12/7

Apnoe-Episoden in Prozent der Gesamtanzahl in der Stimulationsperiode (Ordinate) 1 Stunde vor und nach, sowie während der täglichen Stimulations-Stunde

Aus den 5 Verläufen ist, verglichen mit den Nichtstimulierten nicht sicher abzuleiten, daß die Bradykardiehäufigkeit durch akustische Stimulation verringert wurde. Andererseits kann man sagen, daß die angewendete akustische Stimulation keinen nachteiligen Effekt ausübte. Es ging bei diesen Versuchen ja im wesentlichen darum, dies auszuschließen, und im übrigen mit der Methode vertraut zu werden.

4. Zusammenfassung

Apnoe ist eine Erscheinung bei Frühgeborenen, die ab dem zweiten Lebenstag auftritt und den Klinikaufenthalt der Kinder, nach Überwindung der ersten Anpassungsphase, wesentlich bestimmt. Die "Apnoe-Anfälle" können mit Tonusverlust, Hypoxämie und Hypoxie sowie Bradykardie einhergehen. Als Ursache kommen zentrale und periphere Faktoren in Betracht, die eng miteinander assoziiert sind. Die Gefahr für die Kinder besteht in der auftretenden peripheren Gewebehypoxie. Ebenso haben Medikamente, Geräusche, Licht und die Manipulationen bei pflegerischen Maßnahmen (z.B. füttern, absaugen) Einfluß auf das Atmungsverhalten dieser Kinder.

Bei 20 Kindern (10 Knaben, 10 Mädchen), die vor Erreichen der 32. Woche - Gestationsalter im Mittel 27,3 Wochen (Bereich 25-30 Wochen) - geboren wurden bzw. weniger als 1500 g wogen (im Mittel 1060 g ; Bereich 610-1400 g), wurden Bradykardiealarme (insgesamt 1990 Alarme) aufgezeichnet und nach individuellen Besonderheiten (Häufigkeit pro Kind im Durchschnitt 99 Alarme; Bereich 15-442) gesucht. Besonders disponierende Ereignisse für die individuell unterschiedlichen Häufigkeiten wurden nicht gefunden. Alle Kinder litten an einem Atemnotsyndrom und hatten zusätzliche Krankheiten. Die Kinder blieben im Mittel 84 Tage in der Klinik. 19 Kinder waren unmittelbar post partum intubiert und beatmet worden. Die Be-

atmungsdauer betrug durchschnittlich 34,9 Tage (Bereich 18-80). Während der maschinellen Beatmung sind insgesamt nur 198 Bradykardieanfälle, das sind durchschnittlich 9,9 Anfälle pro Kind (Bereich 0-51; Median 7,5) aufgetreten. Die Beatmungsdauer scheint von Einfluß für die Bradykardiehäufigkeit zu sein: Relativ kurze Beatmungszeiten waren eher mit hoher Bradykardiehäufigkeit assoziiert. Nach Wegnahme vom Respirator scheint die Apnoehäufigkeit erst recht zu zunehmen. Bei 5 Kindern wurde akustische Stimulation durchgeführt. Verglichen mit den Nichtstimulierten ist nicht sicher abzuleiten, daß dadurch die Anfälle verringert wurden. Man kann jedoch sagen, daß die angewendete akustische Stimulation keinen nachteiligen Effekt ausübte, zumal die Anfälle während der Stimulationsperioden sich nicht häuften, sondern mehr oder weniger deutlich weniger wurden. Einen nachteiligen Effekt der akustischen Stimulation kann man somit wohl ausschließen.

5.Literatur

- 1.Alden,E.R., Mandelkorn,T., Woodrum,D.E., Wennberg,R.P., Parks,C.R., Hodson,W.A.:Morbidity and mortality of infants weighing less than 1000 grams in an intensive care nursery. Pediatrics 50:40,1972
- 2.Aranda,J.V., Gorman,W., Bergsteinsson,H., Gunn,T.:Efficacy of caffeine in treatment of apnea in the low-birth-weight infant. J.Pediat. 90:467,1977
- 3.Aranda,J.V. and Turmen,T.:Methylxanthines in apnea of prematurity. Clin.Perinatol. 6:87,1979
- 4.Aranda,J.V., Mazzarelli,W., Tamas,L., Sergysels,M.J., Milic-Emili,J.:Effect of caffeine on control of breathing. Pediat.Res. 11:530,1977
- 5.Aranda,J.V., Grondin,D., Sasyniuk,B.I.:Pharmacologic considerations in the therapy of neonatal apnea. Ped.Clin. North America 28:113,1981
- 6.Avery,M.E., Flechter,B.D., Williams,R.G. (Eds):The lung and its disorders in the newborn infant. 4th ed.Philadelphia: WB Saunders 1981
- 7.Bacola,E., Behrle,F.C., de Schweinitz,L., Miller,H.C., Mira,M.:Perinatal environmental factors in the late neuro-genic sequelae. Am.J.Dis.Child. 112:359,1966
- 8.Bednarek,F.J., Roloff,D.W.:Treatment of apnea of prematurity with aminophylline. Pediatrics 58:335,1976

9. Belgaumkar, T.K., Scott, K.E.: Apnea in premature infants:
Recording by arterial catheter. *Europ. J. Pediat.* 123:301, 1976
10. Bodegard, G., Schwieler, G.H., Skoglund, S., Zetterström, R.:
Control of respiration in newborn babies. I. The development
of the Hering-Breuer inflation reflex. *Acta Paediat. Scand.*
58:567, 1969
11. Booth, C.L., Morin, V.N., Waite, S.P., Thoman, E.B.: Periodic
and non-periodic sleep apnea in premature and fullterm
infants. *Developm. Med. & Child Neurol.* 25:283, 1983
12. Brady, J.P., Ceruti, E.: Chemoreceptor reflexes in the newborn
infant: Effect of varying degrees of hypoxia on heart rate
and ventilation in a warm environment.
J. Physiol. (London) 184:631, 1966
13. Bryan, A.C. and Bryan, M.H.: Respiratory control in newborn
infants. In: Dudenhausen, J.W., Saling, E., Schmidt, E. (Eds):
Perinatale Medizin VI. Stuttgart: Thieme 1975, 299
14. Bryan, A.C., Bryan, M.H., Knill, R.L.: Chest wall instability
and its influence on respiration in the newborn infant.
In: Stern, L., Friis-Hansen, B., Kildeberg, P. (Eds): *Intensive
care of the newborn.* Masson. New York-Paris 1976, 249
15. Bryan, M.H., Kirpatrick, S.M.L., Bryan, A.C.: The control of
respiratory frequency in premature infants.
Pediat. Res. 8:465, 1974

16. Daily, W.J.R., Klaus, M., Meyer, H.B.P.: Apnea in premature infants: Monitoring, incidence, heart rate changes and an effect of environmental temperature. *Pediatrics* 43:510, 1969
17. Davi, M.J., Sankaran, K., Simons, K.J., Simons, F.E.R., Seshia M.M., Rigatto, H.: Physiologic changes induced by theophylline in the treatment of apnea in preterm infants. *J. Pediat.* 92:91, 1978
18. Eisenberg, W., Holzgraefe, E., Naim, M.: Theophylline for prevention of apnea in premature infants. *Monatsschr. Kinderheilk.* 126:518, 1978
19. Fenichel, G.M., Olson, B.J., Fitzpatrick, J.E.: Heart rate changes in convulsive and non-convulsive neonatal apnea. *Ann. Neurol.* 7:577, 1980
20. Gabriel, M., Albani, M., Schulte, F.J.: Apneic spells and sleep states in preterm infants. *Pediatrics* 57:142, 1976
21. Gabriel, M.: Zur Apnoe-Genese gesunder Neugeborener. *Monatsschr. Kinderheilk.* 125:181, 1977
22. Gabriel, M., Albani, M.: Cardiac slowing and respiratory arrest in preterm infants. *Europ. J. Pediat.* 122:257, 1976
23. Gerhardt, T., McCarthy, J., Bancalari, E.: Aminophylline therapy for idiopathic apnea in premature infants. *Pediatrics* 62:801, 1978
24. Gerhardt, T., McCarthy, J., Bancalari, E.: Effect of aminophylline on respiratory center activity and metabolite rate in premature infants with idiopathic apnea. *Pediatrics* 63:537, 1979

25. Henderson-Smart, D.J., Pettigrew, A.G., Campbell, D.J.:
Clinical apnea and brain-stem neural function in preterm
infants. N.Engl.J.Med. 308:353, 1983
26. Hollenrieder, V.: Akustische Stimulation von Frühgeborenen.
Med. Inaug.-Diss. München 1986
27. Huch, R., Huch, A., Albani, M., Gabriel, M., Schulte, F.J.,
Wolf, H., Rupprath, G., Emmrich, P., Stechele, U., Duc, G.,
Bucher, H.: Transcutaneous pO₂ monitoring in routine manage-
ment of infants and children with cardiorespiratory
problems. Pediatrics 57:681, 1976
28. Humphrey, T.: The embryologic differentiation of the vesti-
bular nuclei in man correlated with functional development.
In: International Symposium on Vestibular and Oculomotor
Problems. Tokyo, Nippon-Hoechst 1969, 51
29. Kattwinkel, J., Nearman, H.S., Fanaroff, A.A., Katona, P.G.,
Klaus, M.H.: Apnea of prematurity - comparative therapeutic
effects of cutaneous stimulation and nasal continuous
positive airway pressure. J. Pediat. 86:588, 1975
30. Kattwinkel, J.: Neonatal apnea: Pathogenesis and therapy.
J. Pediat. 90:342, 1977
31. Kelly, D.H., Shannon, D.C.: Episodic complete airway
obstruction in infants. Pediatrics 67:823, 1981
32. Korner, A.F., Kraemer, H.C., Haffner, M.E., Cosper, L.M.:
Effects of waterbed flotation on premature infants: A Pilot
Study. Pediatrics 56:361, 1975

33. Korner, A.F., Guilleminault, C., Hoed, van den, J., Baldwin, R.B.:
Reduction of sleep apnea and bradycardia in preterm infants
on oscillating water beds: A controlled polygraphic study.
Pediatrics 61:528, 1978
34. Koppe, J.G., Rietveld, H.J., de Wilde, T.W.: Apneu-perioden
van de prematuur. Tijdsch. Ziekenverpl. 27:782, 1974
35. Kramer, L.I., Pierpont, M.E.: Rocking waterbeds and auditory
stimuli to enhance growth of preterm infants.
J. Pediat. 88:297, 1976
36. Kuzemko, J.A., Paala, J.: Apneic attacks in the newborn
treated with aminophylline. Arch. Dis. Child. 48:404, 1973
37. Langworthy, O.R.: Development of behavior patterns and
myelinisation of the nervous system in the human fetus and
infant. Carnegie Institution Contrib. Embryol. 24:1, 1933
38. Lucey, J.F.: The xanthine treatment of apnea of prematurity.
Pediatrics 55:584, 1976
39. Martin, R.J., Nearman, H.S., Katona, P.G., Klaus, M.H.: The
effect of the low continuous positive airway pressure on
the reflex control of the respiration in the preterm infant.
J. Pediat. 90:976, 1977
40. Muller, N., Gulston, G., Cade, D.: Respiratory muscle fatigue
in infants. Fed. Proc. 37:368, 1978
41. Myers, T.F., Milsap, R.L., Krauss, A.N., Auld, P.A.M.,
Reidenberg, M.M.: Low dose theophylline therapy in idiopathic
apnea of prematurity. J. Pediat. 96:99, 1980

42. Naeye, R.L.: Neonatal apnea: Underlying disorders.
Pediatrics 63:8, 1979
43. Olinsky, A., Bryan, M.H., Bryan, A.C.: Influence of lung
inflation on respiratory control in neonates.
J. Appl. Physiol. 36:426, 1974
44. Parmelee, A.H., Wenner, W.H., Akiyama, Y.: Sleep states in
premature infants. Dev. Med. Child Neurol. 9:70, 1967
45. Parmelee, A.H., Stern, E., Harris, M.A.: Maturation of respira-
tion in premature and young infants.
Neuropädiatrie 3:294, 1972
46. Peabody, J.L., Neese, A.L., Philip, A.G., Lucey, J.F.,
Soyka, L.F.: Transcutaneous oxygen monitoring in aminophylline
treated apneic infants. Pediatrics 62:698, 1978
47. Perlstein, P.H., Edwards, N.K., Sutherland, J.M.: Apnea in
premature infants and incubator-air-temperature changes.
N. Engl. J. Med. 282:461, 1970
48. Piiper, J., Koepchen, H.P.: Atmung. Edition 2. München-Berlin-
-Wien, Urban & Schwarzenberg 1975
49. Pörksen, C., Ehlers, H., Bernsau, I., Hürter, P.: CPAP als
Therapie bei Apnoeanfällen Frühgeborener. Monatsschr.
Kinderheilk. 124:432, 1976
50. Pompejano, O.: Muscular afferents and motor control during
sleep. In: Granit, R. (Ed): Muscular afferents and motor control.
Stockholm Almquist & Wiskell 1966, 415

51. Purpura, D.P.: Morphogenesis of visual cortex in preterm infant. In: Brazier, M.A.B. (Ed): Growth and development of the brain. New York, Raven Press 1975
52. Rigatto, H.: Apnea. Ped.Clin.North America 29:1105, 1982
53. Roffwarg, H.P., Muzio, I.N., Dement, W.C.: Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. Science 152:604, 1966
54. Rothberg, A.D., Marks, K.H., Ward, R.M., Maisels, M.J.: The metabolic effects of the caffeine in the newborn infant. Pediat.Pharmacol. 1:181, 1981
55. Sachis, P.N., Armstrong, D.L., Becker, L.E., Bryan, A.C.: Differential delay in myelination of vagal fibres - its relation to apnea of prematurity and the sudden-infant-death-syndrome. Arch.Dis.Child. 54:152, 1979
56. Schulte, F.J., Jürgens, U.: Apnoen bei reifen und unreifen Neugeborenen. Monatsschr.Kinderheilk. 117:595, 1969
57. Schulte, F.J.: Apnea. Clin.Perinatol. 4:65, 1977
58. Schulte, F.J., Busse, C., Eichhorn, W.: REM-sleep, motoneurone inhibition and apneic spells in preterm infants. Pediat.Res. 11:709, 1977
59. Shannon, D.C., Gotay, F., Stein, I.M., Rogers, M.C., Todres, I.D., Moylan, F.M.B.: Prevention of apnea and bradycardia in low-birthweight infants. Pediatrics 55:589, 1975
60. Sinclair, J.C.: The premature baby who "forgets to breath". N.Engl.J.Med. 282:508, 1970

61. Uauy, R., Shapiro, D.L., Smith, B., Warshaw, J.B.: Treatment of severe apnea in prematures with orally administered theophylline. Pediatrics 55:595, 1975
62. Volpe, J.J.: Neurology in the newborn. Philadelphia: WB Saunders 1981

6. Lebenslauf

Walter-George Kierer, geboren am 22.01.1957 in Arad/Rumänien
als zweites Kind der Eheleute Georg Kierer und seiner Frau
Elisabeth, geborene Frank.

Familienstand: verheiratet, ein Kind Sebastian Kierer

1964-1972 Volksschule (deutschsprachig) in Arad/Rumänien

1972-1976 Gymnasium (deutschsprachig) mit Abiturabschluß
Arad/Rumänien

1977 Feb.- Nov. Militärdienst

1977 29. Dez. Ausreise in die Bundesrepublik Deutschland

1978 Feb.-1979 Jan. Sonderlehrgang zum Erwerb der allgemeinen
Hochschulreife am Ketteler-Kolleg Mainz

1979 Erlangung der allgemeinen Hochschulreife

1979 Beginn des Studiums der Medizin an der LMU München

1986 Ärztliche Prüfung bestanden und Erteilung der Approbation

Die vorliegende Dissertation wurde im Oktober 1982 begonnen
und im September 1986 abgeschlossen

Abkürzungen

Abb.2/2	Abbildung 2 / Kind Nr 2
ANS	Atemnotsyndrom
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CPAP	kontinuierlicher positiver Atemwegdruck -"Blähdruck"
E	Entlassung
EG	Entlassungsgewicht (gramm)
GA	Tragzeit in Wochen
GG	Geburtsgewicht (gramm)
IVH ^o	Intraventrikuläre Blutung Grad 1-3
Kum.SD	kumulative Stimulationsdauer (Stunden)
OP	Operation
PDA	persistierender Ductus arteriosus
Pneu	Pneumothoraces
Resp	Respiratorbehandlung
ROP ^o	Retinopathia praematurorum Grad 1-4
VSD	Ventrikelseptumdefekt

